

血清补体 H 因子在系统性红斑狼疮早发冠心病患者中的水平及意义

张晶, 郭韵, 蒋莉, 张晓莉, 王晓非* (中国医科大学附属盛京医院风湿免疫科, 辽宁 沈阳 110004)

[关键词] 补体因子 H; 系统性红斑狼疮; 早发冠心病 [中图分类号] R593.24, R392.11 [文献标志码] B

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种弥漫性、全身性自身免疫病,补体活化是其发病特点之一。近年来其发病人数明显增多,有流行病学研究发现 SLE 人群的冠心病患病率为 6%~10%,其风险增高超过同年龄段普通人群的 50 倍^[1]。补体 H 因子(complement factor H, CFH)是补体系统中旁路激活途径重要的调节物质之一。大量研究表明补体系统是产生和维持动脉血管内膜上炎症反应的关键因素之一^[2]。Foltyn Zadura 等^[3]研究显示 CFH 的变化不仅与非典型溶血尿毒综合征相关,并且与风湿性疾病如系统性红斑狼疮及类风湿关节炎的发病有关,致病机制可能与针对 CFH 自身抗体明显增多有关。由此推测得知 SLE 患者中 CFH 水平偏低,有报道冠心病患者冠状动脉血管腔狭窄程度与 CFH 水平呈负相关^[4],提示 CFH 在抗动脉粥样硬化中发挥一定作用,其机制可能是 CFH 可抑制血管壁的局部补体激活,从而进一步抑制局部免疫反应。因此,CFH 作为补体调节因子可能参与了 SLE 患者动脉粥样硬化的发生发展。本研究检测了 SLE 患者血清 CFH 水平,探讨其水平变化在 SLE 早发冠心病中的作用。

1 对象和方法

1.1 对象 按 1982 年美国风湿病学会制定的 SLE 诊断标准,选择 SLE 患者 62 例,27 例为早发冠心病组,其中男 1 例,女 26 例,年龄 18~61 岁,平均年龄(38±13)岁;35 例为非冠心病组,其中男 2 例,女 33 例,年龄 20~58 岁,平均年龄(41±15)岁。早发冠心病指发病年龄男性<55 岁,女性<65 岁,SLE 早发冠心病组中患者均行冠状动脉造影检查或冠脉 CT 检查,检查结果均符合至少有一支冠状动脉直径狭窄≥50%,其中包括稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛及急性心肌梗死,均符合中华医学会、心血管病分会制定的诊断标

准。非冠心病对照组患者经询问病史及心电图除外冠心病。同时排除严重肝肾疾病、恶性肿瘤及近期感染史。SLE 早发冠心病组与 SLE 非冠心病组在平均尿蛋白定量方面无统计学差异。

1.2 方法 采清晨空腹静脉血 3 mL,离心后取上清,置 PC 管中-20℃保存,同批检测。采用 ELISA 测定血清 CFH 水平,试剂盒购于武汉华美生物工程有限公司,严格按照试剂盒说明书的程序进行操作。Rain-bow 型酶标仪(帝肯公司)450 nm 处测吸光度(A)值,绘制标准曲线,计算 CFH 浓度值。并检测血糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇及补体 C3、CRP、CFH、尿蛋白定量。以上由我院检验科协助完成,异常判定均参考同期该项检查的正常值。同时收集整理患者其他临床资料,并测量身高、体质量,计算体质量指数(BMI = kg/m²)。试验数据采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,所有数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,在比较不同组间的血清 CFH 水平时采用 *t* 检验,CFH 水平与实验室指标之间关系分析采用直线相关分析并计算 Pearson 相关系数 *r*,以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 SLE 早发冠心病与 SLE 非冠心病临床危险因素比较 早发冠心病组高血压病比对照组明显增多(*P* < 0.05,表 1),其他指标如年龄、吸烟、BMI、糖尿病史及心血管病家族史未见统计学差异(*P* > 0.05)。

表 1 SLE 早发冠心病与 SLE 非冠心病临床危险因素比较

组别	n	BMI (kg/m ²)	吸烟 (n)	高血压病 (n)	糖尿病 (n)	心血管病 家族史(n)
SLE 早发冠心病	27	50.12±5.22	1	18*	38	
SLE 非冠心病	35	51.68±4.78	1	8	2	10

**P* < 0.05 vs SLE 非冠心病。

2.2 早发冠心病与对照组生化指标、补体 C3、C 反应蛋白、CFH 浓度值比较 SLE 患者早发冠心病组

收稿日期: 2012-10-18; 接受日期: 2012-11-05

基金项目: 辽宁省医学高峰建设工程重点科研项目(200931)

作者简介: 张晶(1984-),女,内蒙古乌兰察布人,医师,硕士研究生

Tel: 18940255305; E-mail: zhangjing8802@163.com

* Corresponding author, 王晓非, E-mail: wangxf@sj-hospital.org

血清 CFH 水平低于非冠心病组及正常对照组水平 ($P < 0.05$), 与甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、空腹血糖及 CRP 无明显相关。SLE 患者早发冠心病组血清 CFH 水平与冠状动脉病变支数无相关性 ($r = -0.108, P > 0.05$)。SLE 患者早发冠心病组与 SLE 非冠心病组平均尿蛋白定量无统计学差异 ($P > 0.05$, 表 2)。

表 2 早发冠心病与对照组生化指标、补体 C3、C 反应蛋白、CFH 浓度值比较

	SLE 早发冠心病组 (n=27)	SLE 非冠心病组 (n=35)
血糖 (mmol/L)	5.12 ± 2.14	5.14 ± 1.68
总胆固醇 (mmol/L)	3.59 ± 0.62	3.51 ± 1.02
甘油三酯 (mmol/L)	1.73 ± 0.67	1.61 ± 0.94
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.03 ± 0.26	1.25 ± 0.33
低密度脂蛋白 (mmol/L)	2.94 ± 0.57	2.67 ± 1.08
补体 C3 (g/L)	0.49 ± 0.33	0.39 ± 0.47
C 反应蛋白 (mg/L)	5.11 ± 2.83	4.39 ± 1.65
CFH (ng/mL)	305.96 ± 151.75*	359.2 ± 139.01

* $P < 0.05$ vs SLE 非冠心病组。

3 讨论

冠心病是遗传和环境危险因素相互作用的多基因疾病^[5]。本实验发现 SLE 患者早发冠心病组血清 CFH 水平低于非冠心病组, 而 CFH 水平与甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、空腹血糖及 CRP 无关。国内有研究发现对于 SLE 合并冠心病者比普通冠心病者平均少 1 个传统危险因素^[6], 这说明传统心血管危险因素不能完全解释 SLE 这种早发冠心病的趋势。Roman 等^[7]进一步证实了在对传统心血管危险因素进行调整后, SLE 本身是冠心病的独立危险因素。SLE 作为一种慢性自身免疫性炎症性疾病, 在冠心病发生发展过程中, 炎症起着重要作用, 对动脉粥样硬化易损斑块和破裂斑块处进行免疫组化法发现补体大量激活, 病变处有 C1q、C4、C3 的激活和 C5b-9 复合物的产生^[8]。补体激活后, 最终将形成膜攻击复合物 C5b-9 对血管内皮造成直接损伤, 同时释放补体降解产物, 其中包括多种生物活性物质, 如 C3a、C5a 等。一方面增加血管通透性, 促进脂质沉积, 进而形成动脉粥样硬化, 另一方面作为趋化因子吸引中性粒细胞、单核细胞到局部, 并通过一系列反应促进白细胞附壁, 白细胞附壁后将继续移行至内皮细胞下, 通过定期释放胞浆素使血管内皮细胞由抗凝变为促凝, 最终导致血栓形成。而 CFH 是补体系统旁路激活途径的关键抑制因子, 可与 B 因子或 Bb 竞争性结合 C3b, 干扰旁路途径 C3 转换酶组装; 还作为 I 因子的辅助因子促进 C3b 裂解^[9],

从而减少及后续溶细胞效应和炎症反应, 可见 CFH 作为补体调节因子是产生和维持动脉内膜炎症反应的关键因子之一。小鼠实验发现补体 H 因子与狼疮肾炎的进展相关^[9], 本实验中 SLE 患者早发冠心病组与 SLE 非冠心病组平均尿蛋白定量无统计学差异, 可除外该影响因素。

因此, 本实验结果可提示 CFH 的减少可能是 SLE 患者早发冠心病的危险因素之一。本研究不足之处在于样本量偏小, 且对于冠心病传统危险因素的干预不详, 还有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus; comparison with the Framingham study [J]. *Am J Epidemiol*, 1997, 145: 408-415.
- [2] Oksjoki R, Kovanen PT, Pentikäinen MO. Role of complement activation in atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2003, 14(5): 477-482.
- [3] Foltyn Zadura A, Zipfel PF, Bokarwa MI, et al. Factor H autoantibodies and deletion of complement factor H-related protein-1 in rheumatic diseases in comparison to atypical hemolytic uremic syndrome [J/OA]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(4): R185.
- [4] Nilsson B, Muller-Eberhard HJ. Isolation of β iF-globulin from human serum and its characterization as the fifth component of complement [J]. *Exp Med*, 1965, 122(1): 277-298.
- [5] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(16): 1685-1695.
- [6] 钱 庚, 王峙峰, 刘宏斌, 等. 系统性红斑狼疮合并冠心病患者的临床特点分析 [J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(5): 378-381.
- [7] Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(25): 2399-2406.
- [8] Oksjoki R, Jarva H, Kovanen PT, et al. Association between complement factor H and proteoglycans in early human coronary atherosclerosis lesions: implications for local regulation of complement activation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(4): 630-636.
- [9] Rodriguez de Cordoba S, Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, et al. The human complement factor H: functional roles, genetic variations and disease associations [J]. *Mol Immunol*, 2004, 41(4): 355-367.
- [10] Bao L, Haas M, Quigg RJ. Complement factor H deficiency accelerates development of lupus nephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(2): 285-295.